

تولید ^{75}Se برای مصارف پزشکی هسته ای به کمک فعل و انفعال هسته ای $^{75}\text{As}(\text{p},\text{n})^{75}\text{Se}$

*دکتر محمد تقی بحرینی طوسی ، **دکتر حسین آفریده ، **پژمان روشن فرزاد

*بخش فیزیک پزشکی ، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**بخش تحقیقات پزشکی هسته ای ، سازمان انرژی اتمی ایران

خلاصه

این تحقیق به منظور تولید سلنیوم ۷۵ از ارسنیک ۷۵ به روش فعل سازی به کمک پروتون انجام شده است. رادیو داروهایی که توسط سلنیوم ۷۵ نشاندار می‌شوند، در پزشکی هسته ای کاربردهای متعددی دارند. به منظور تولید سلنیوم ۷۵ نگهدارنده‌های هدف ویژه ای برای اولین بار ساخته شد. در این نگهدارنده‌ها پودر As_2O_3 به صورت قرص درون کشو قرار داده می‌شود و مجموعه درون شکاف نگهدارنده هدف جای می‌گیرد. بعد از بیماران پرتوپی هدف، جداسازی شیمیایی سلنیوم از ارسنیک توسط روش استخراج حلال انجام شد. نتایج حاصل از طیف سنجی گاما و بررسی رادیونوکلئیدهای تولید شده و همچنین ارزیابی درجه خلوص شیمیایی به روش کروماتوگرافی با کاغذ نشان می‌دهد که محصول از درجه خلوص بالایی برخوردار است. نتایج به دست آمده از بیماران ارسنیک برای تولید سلنیوم نشان می‌دهد که بهترین جریان پرتوپی ۶ میکروآمپر، بهره تولید $35 \mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$ و بهره استخراج شیمیایی ۸۸٪ است که این مقدار قابل مقایسه با بهره استخراج به دست آمده از گزارشات سایر محققین به میزان ۹۳٪ می‌باشد.

کلمات کلیدی: سلنیوم ۷۵، ارسنیک ۷۵، رادیودارو، پزشکی هسته ای، استخراج حلال، کروماتوگرافی با کاغذ

مقدمه

کردن داروها و ساخت رادیوداروهای متعددی به شرح زیر استفاده نمود:

الف - I - سلنومتیونین جهت اسکن پانکراس برای تشخیص پانکراتیت حاد یا مزمن، عود مجدد پانکراتیت، کیست کاذب پانکراس، وجود تومور فعل در پانکراس و یرقان انسدادی (۸,۷,۱).

ب - مطالعه عملکرد برون ریزی پانکراس (۱,۲,۶).

ج - تشخیص پرکاری غدد پاراتیروئید (۲).

د - سلنوكلستروول با نام تجاری سینتادرون برای اسکن غدد فوق کلیوی و تشخیص عملکرد غیرطبیعی کورتکس آدرنال (۹).

ه - سلنیت سدیم برای آشکار سازی تومورهایی همچون استروساپیتوم مغزی، کارسینومای بروونکوژیک، میلوماتوز و کارسینوم کولون (۱۴).

و - SeHCAT برای ارزیابی عملکرد ایلنوم در موارد مشکوک به بیماری کروهن (۱۷,۵,۲).

امروزه دستگاههای مولد اشعه و چشمeh های پرتوزا در زندگی بشر کاربردهای فراوانی دارند. در چند دهه اخیر هسته های پرتوزا بزرگترین سهم را به خود اختصاص داده اند. هسته های پرتوزا در صنعت، فیزیک، کشاورزی، بیولوژی، شیمی، علم مواد و به ویژه در تشخیص و درمان بیماریها در پزشکی به طور فزاینده مورد استفاده قرار می‌گیرند. کاربرد هسته های پرتوزا در پزشکی، پزشکی هسته ای نامیده می‌شود و این شاخه از پزشکی همگام با پیشرفت در علوم فیزیک هسته ای در حال تکامل است. همه ساله با تولید رادیوایزوتوپهای جدید دریچه نویق از کاربرد این رادیو ایزوتوپها در پزشکی گشوده می‌شود. سلنیوم ۷۵ با نیمه عمر فیزیکی ۱۲۰ روز یکی از رادیوایزوتوپهای مورد استفاده در پزشکی هسته ای می‌باشد. هسته پرتوزای سلنیوم ۷۵ در اثر بیماران پرتوپی هسته ای پایدار ارسنیک ۷۵ و در نتیجه جایگزینی یک پروتون به جای یک نوترون تولید می‌گردد. از سلنیوم ۷۵ می‌توان برای نشاندار

می شود، سطح رویی زیر لایه صاف است و لایه نشان فلز هدف مطابق شکل ۲ روی این سطح انجام می شود.

اما برخلاف روش معمول برای ساخت هدف، در صورت لایه نشان فلز ارسنیک بر روی زیر لایه مسی تنها لایه های نازکی از ارسنیک (در حد میکرومتر) بر روی زیر لایه مسی می نشینند (۱۲). در صورت بیماران پرتوونی هدفهای نازک، محصول بیماران ناچیز و اکتیویته به دست آمده پایین است. لذا ضرورت ساخت هدفهای جدیدی به صورت قرص و از جنس As_2O_3 مورد توجه قرار گرفت. برای نیل به این هدف باید تغییرات در طراحی زیر لایه مسی داده می شد تا قرص درون آن جای گیرد. با انجام آزمایش‌های مکرر و چندین مرحله آزمون و خطا سرانجام نگهدارنده هدف کشویی با قابلیت بالا ساخته شد. شکل ۳ نمونه ای از این نوع نگهدارنده های هدف را نشان می دهد.

با مقایسه بین شکل ۱ و ۲ ملاحظه می شود که تغییرات در طراحی نگهدارنده هدف داده شده است. به این ترتیب که قرص As_2O_3 داخل کشویی از جنس آلومینیوم قرار می گیرد، پشت کشو توسط ورقه نازک مسی پوشانده می شود و مجموعه به صورت پاکت درون شکاف نگهدارنده هدف جای می گیرد (شکل ۴).

برای پرس پودر As_2O_3 سمی و ماتریس خاصی طراحی و ساخته شد به طوری که مقطع آن درست به اندازه ابعاد مقطع کشو نگهدارنده هدف باشد. شکل ۵ نمونه ای از این نوع سمی و ماتریس را نشان می دهد.

استخراج شیمیایی: هدف از استخراج شیمیایی در بیماران پرتوونی ارسنیک ۷۵ که منجر به تولید سلنیوم ۷۵ می شود، جداسازی سلنیوم از ارسنیک است. برای جداسازی شیمیایی در این تحقیق از روش استخراج حلال استفاده شد. مراحل استخراج شیمیایی به طور خلاصه به شرح زیر است:

ابتدا قرص As_2O_3 بیماران شده در جوهر غلک (HCl) ۱۲٪ حل می شود. سپس گاز SO_2 به مدت دو دقیقه وارد محلول می گردد. در این مدت محلول از گاز SO_2 اشباع می شود و

ز- سلنیپر گولايد برای آشکار سازی محل گیرنده های دوپامینی مغز (۱۸).

ح- به صورت چشمی در برآکی تراپی با اکتیویته بالا (۱۹). با توجه به اهمیت و ضرورت استفاده از سلنیوم ۷۵ در موارد فوق و با عنایت به مشکلات خرید این رادیو ایزوتوپ از خارج از کشور به دلیل قیمت بالا، زمان حمل و تشریفات اداری برای ترخیص کالا در کمرگ، ضرورت تولید این رادیو ایزوتوپ در داخل کشور احساس می شود. همچنین یکی از ویژگیهای این رادیو ایزوتوپ نیمه عمر نسبتاً طولانی آن است که این امر انتقال آن را به سایر شهرستانهای کشور محدود می سازد. پژوهش حاضر به منظور تولید این رادیو ایزوتوپ برای اولین بار در کشور و ارائه آن به جامعه پزشکی هسته ای صورت گرفته است.

مواد و روش کار

انتخاب ماده هدف: برای ساخت هدفهای ارسنیکی، ترکیبات و روشهای متعددی وجود دارد که از آن جمله می توان به موارد زیر اشاره کرد:

لایه نشان به روش آبکاری (۴)، لایه نشان تبخیری (۱۳)، هدفهای آلیاژی Cu_3As (۳)، هدفهایی از جنس As_2O_3 (۱۰، ۱۲) و هدفهای As_2O_3 (۱۶، ۱۲). انتخاب مناسبترین ماده هدف مستلزم بررسی همه جانبی ویژگیها و شرایط هدفها در هر یک از موارد فوق می باشد که در نهایت As_2O_3 به علت بازده تولید بیشتر، جداسازی شیمیایی راحت تر (۱۱) و قابلیت پرس پذیری بهتر از میان موارد فوق انتخاب گردید.

ساخت هدف: متدائلترین روش برای ساخت هدفهای جامد، لایه نشان فلز هدف بر روی زیر لایه های نگهدارنده هدف است. زیر لایه به اشکال مختلفی ساخته می شود که به شرکت سازنده سیکلوترون و نوی طراحی آن بستگی دارد. در شتاب دهنده سیکلوترون سازمان انرژی ایران زیر لایه از جنس مس و به ابعاد تقریبی (cm) $12 \times 3 \times 0.7$ ساخته می شود. شکل ۱ تصویری از زیر لایه مسی مورد استفاده در این سیکلوترون را نشان می دهد. همانطور که در شکل ۱ دیده

تولید ^{75}Se به کمک فلز و اتفعال هسته ای

از محلول بنزنی (محصول) نیز به عنوان فاز ثابت به فاصله ۲ سانتیمتر از این نقطه قرار داده می شود. وقتی کاغذ در هوا خشک شد وارد محلول شامل استن و یک قطره اسید استیک می گردد (فاز متحرک)، پس از بالا رفتن فاز متحرک، کاغذ خشک می شود، سپس محلول حاوی کمپلکس نشاسته ید به صورت افشاره روی کاغذ پاشیده می شود و روی حرارت هیتر خشک می گردد (۱۲). در بالای نقطه مربوط به As_2O_3 لکه بنفس رنگ مشاهده می شود. در حالی که در بالای نقطه مربوط به بنزن، هیچگونه تغییر رنگی دیده نشد و این امر دلیل عدم وجود ارسنیک در محلول بنزنی است. بررسی نشان داد که این روش قادر است ناخالصی ارسنیکی را با حساسیت 0.4 ppm مشخص نماید. بنابراین به جرات می توان گفت که در این تحقیق جداسازی شیمیایی به طور کامل انجام شده و هیچگونه ناخالصی اعم از اکتیو و غیراکتیو در محصول وجود ندارد.

نتایج

پس از پنج مرحله بیماران با انرژی پروتونی $\text{MeV} 30$ در شرایط متفاوت، از نظر جریان پروتونی و جنس پاکت، اکتیویته های مختلفی به دست آمد. این نتایج در جدول ۱ درج شده اند. بهره تولید در هر مرحله برابر است با :

اکتیویته محلول اسیدی اولیه (Ci μ)

زمان بیماران (h) \times جریان پروتونی (μA)

اکتیویته محلول اسیدی اولیه با غونه برداری از محلول اسیدی حاوی قرص حل شده اندازه گیری می شود. با بررسی جدول ۱ نکات زیر مشخص می گردد:

در مرحله اول، جریان باریکه پروتونی 3 mA انتخاب گردید. بعد از بیماران با این جریان به مدت ۱ ساعت، اکتیویته ای معادل $90/\text{Ci} \mu\text{Ci}$ حاصل شد. علت انتخاب این زمان برای بیماران هدف، ارزیابی پایداری حرارتی هدف در برایر گرمای ناشی از بیماران است. درصورت که هدف در مقابل این شدت جریان، طی مدت یک ساعت از خود واکنشی نشان ندهد، مطمئنا در زمانهای طولانی تر نیز مقاومت می کند. زیرا از دیدگاه تجربی و مهندسی طی این مدت هدف به

سلنیوم به فرم فلز آمورف (قرمز) احیا می گردد. سپس محلول اشاع از گاز SO_2 به مدت ۵ دقیقه در 85°C باقی می ماند تا احیا به طور کامل صورت پذیرد. محلول وارد دکانتور می گردد و ۱۵ میلی لیتر بنزن به آن اضافه می شود. با استفاده از حبابهای گاز نیتروژن دو فاز به مدت ۲۰ دقیقه به هم زده می شود تا سلنیوم احیا شده وارد فاز آبی (بنزن) گردد. پس از جداسازی دو فاز توسط دکانتور، بنزن سه مرتبه توسط آب مقطور شسته می شود تا در صورت وجود ناخالصی ارسنیکی در بنزن به این طریق این ناخالصی از آن جدا گردد. در آخرین مرحله بنزن از روی پودر نم گیر MgSO_4 عبور داده می شود تا در صورت وجود آب در بنزن به این وسیله بنزن خشک و عاری از هرگونه آلودگی گردد (۱۵). لازم به ذکر است که کلیه مراحل شیمی استخراج در هات سل و با کمک دستکهای مخصوص انجام شده است.

طیف سنجی گاما و بررسی خلوص رادیونوکلئید تولید شده: این قسمت از تحقیق به بررسی، تشخیص و ارزیابی رادیونوکلئید یا رادیو نوکلئیدهای تولید شده اختصاص دارد. پس از استخراج شیمیایی، غونه بنزن توسط طیف سنج گاما آنالیز می گردد. به این ترتیب با درنظر گرفتن انرژی هر پیک، نوع هسته رادیواکتیو گسینده گاما تعیین می گردد. همچنین سطح زیر پیک متناسب با اکتیویته هسته مورد نظر می باشد. در طی اشعه گاماها غونه بنزن به دست آمده در این تحقیق هیچگونه ناخالصی مشاهده نمی شود و تمامی پیکها با انرژیهای گاما مشخصه هسته سلنیوم ۷۵ مطابقت دارند.

ارزیابی درجه خلوص شیمیایی: برای بررسی خلوص شیمیایی محصول استخراج شده، کافی است میزان ارسنیک موجود در آن ارزیابی گردد زیرا قرص از جنس As_2O_3 و محصول بیماران، هسته سلنیوم است. لذا تنها ناخالصی محتمل در این محصول ارسنیک می باشد. یکی از روشهای معمول و متعارف تشخیص ارسنیک، کروماتوگرافی با کاغذ است (۱۲). برای انجام این آزمون، مقداری As_2O_3 در آب حل می گردد و قطره ای از آن بر روی کاغذ صاف واقن شماره ۱ چکانده می شود. قطره ای



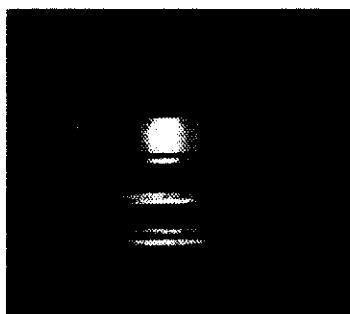
شکل ۴: نمونه کشوی آلومینیمی داخل نگهدارنده مسی



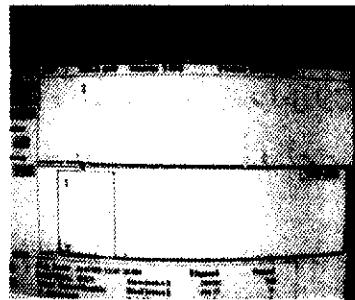
شکل ۱: نمونه از زیر لایه های متداول در ساخت هدف



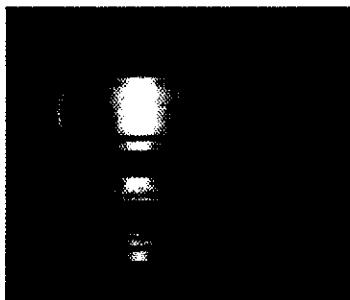
شکل ۵: نمونه سببه ماتریس ساخته شده



شکل ۲: نمونه لایه نشانی هدف بر روی زیر لایه مسی



شکل ۶: طیف گامای سلنیوم ۷۵



شکل ۳: نمونه ای از هدفهای کشویی

جدول ۱: نتایج حاصل از پنج مرحله بیماران پروتونی

مرحله	کثیرین سلسیوس (°C)	متوسط سلسیوس (°C)	مینیموم سلسیوس (°C)	کثیرین دمای کشیدن (°C)	متوسط دمای کشیدن (°C)	مینیموم دمای کشیدن (°C)	تعداد
۷۰	۶۳/۱	۳۰	۹۰/۲	۱	۲	۱	۱
۸۵	۱۴۰/۲	۳۳	۱۶۵/۴	۱	۵	۲	۲
۸۷	۱۲۲/۵	۲۰	۱۴۰/۴	۱	۷	۳	۳
۸۸	۹۲۴/۳	۳۵	۱۰۵/۶	۵	۶	۴	۴
۸۸	۲۷/۳	۵	۳۱/۱	۱	۶	۵	۵

تولید ^{76}Se به کمک فعل و افعال هسته ای

بحث و نتیجه گیری

طراحی و ساخت نگهدارنده های هدف جدید، دریچه نوین را ببروی روشهای تولید رادیو ایزوتوپ گشوده است. ویژگیهای خاص این نوع نگهدارنده مخصوص سهولت کاربرد آنهاست و راه را برای ساخت هدفهای مرکب هموار می کند. از جمله مزایای این نوع نگهدارنده هدف، اخلال قرص As_2O_3 در اسید به طور مستقل و جلوگیری از هرگونه تماس اسید با نگهدارنده می است، که این خود یک مزیت بزرگ است و باعث سادگی فرآیند استخراج و عدم ورود ناخالصی (ناشی از حل شدن نگهدارنده هدف می در اسید) به محصول می گردد. همچنین با استفاده از این نوع نگهدارنده می توان به جای به کارگیری فلز خالص به عنوان هدف، فکهای فلز مورد نظر را که به مراتب ارزانتر هستند، بباران نمود. همچنین به کمک این طراحی جدید می توان بباران را با یک نگهدارنده تکرار نمود به طوری که در هر مرحله فقط کشو محتوى قرص هدف تعویض می شود. این امر موجب صرفه جویی فراوان در هزینه ساخت نگهدارنده هدف می گردد. به علاوه امکان تحقیق در زمینه تولید رادیوایزوتوپهایی که به دلیل دشواری ساخت هدف تاکنون امکان تولید آنها وجود نداشت، فراهم آمده است. با تولید سلنیوم ۷۵ برای اولین بار در ایران امید آن می رود که در آینده نزدیک گروه شیمی سازمان انرژی ایران ساخت رادیو داروهای سلنیوم ۷۵ را نیز آغاز نماید و نتیجه این تحقیق مورد استفاده مردم عزیز کشورمان و رضای خداوند بزرگ قرار گیرد.

تقدیر و قدردانی

به این وسیله از آقای دکتر امیر رضا جلیلیان و آقای دکتر یحیی فاتح در گروه شیمی و تحقیق و توسعه بخش سیکلوترون سازمان انرژی اقی ایران قدردانی می شود. همچنین از مساعدتهای ریاست محترم سیکلوترون آقای دکتر حیدری و همکاران واحد فنی تراشکاری به ویژه آقای فرهاد صفری و کلیه عزیزانی که در گروه مواد هسته ای و کارگردانی

پایداری و تعادل حرارتی کامل می رسد. نکته حائز اهمیت در مرحله اول، بهره پایین استخراج شیمیایی نسبت به سایر مراحل است. علت این امر را می توان نداشتن تجربه و مهارت کافی و باقی ماندن هسته های پرتوزا ببروی جداره ظروف استخراج شیمیایی دانست. در مرحله دوم، جریان به $5 \mu\text{A}$ افزایش یافت و تحت شرایط مشابه مرحله اول، اکتیویته بالاتری به دست آمد. اما بهره تولید تقریباً بدون تغییر باقی ماند.

افزایش بهره شیمیایی در این مرحله قابل توجه است. این مسئله را به طور عمده می توان با خروج تمامی هسته های رادیواکتیو تولید شده از ظرف استخراج توجیه نمود. در مرحله سوم با افزایش جریان به $7 \mu\text{A}$ در مدت زمان ۱ ساعت، اکتیویته کمتری به دست آمد. درنتیجه بهره تولید در این مرحله کاهش یافت. علت این کاهش را می توان عدم تحمل حرارت تولید شده در این شدت جریان در هدف دانست. بنابراین شدت $7 \mu\text{A}$ برای این نوع هدفها، شدت جریان بالایی محسوب می شود. در مرحله چهارم با انتخاب شدت جریان $6 \mu\text{A}$ و زمان بباران ۵ ساعت، اکتیویته بالایی از سلنیوم تولید گردید. بهره تولید در این مرحله مشابه مراحل اول و دوم بود و هیچگونه آثار ذوب و تصعیدی بر روی قرص هدف مشاهده نشد.

در مرحله پنجم ورقه پشتی کشو تغییر داده شد، به این ترتیب که به جای ورقه مسی از ورقه آلومینیوم استفاده گردید. اما این ورقه به خوبی مس قادر به انتقال حرارت نیست، در نتیجه قسمت زیادی از قرص هدف تصعید شد و اکتیویته تولیدی کاهش یافت و بهره تولید نیز به شدت افت نمود. با توجه به نتایج فوق بهترین شدت جریان باریکه پروتونی $6 \mu\text{A}$ و مناسبترین ورقه برای پشت کشو از جنس مس می باشد. در این شرایط بهره تولید حدود $35 \mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$ می باشد. در این شرایط شیمیایی حدود ۸۸٪ به دست آمد که این مقدار بهره استخراج شیمیایی حدود ۹۳٪ می باشد (۱۵).

883-889.

10. Helus F., 1970, Preparation of carrier-free Bromine-77 for medical use, Radiochem. Radioanal. Letters, 45-50.
11. Helus F., Colombetti L. G., Radionuclides production, CRC Press, Florida, 1983, 113.
12. Nunn A. D., Waters S. L., Target Materials for the cyclotron production of carrier-free ^{77}Br , J. Appl. Radiat. Isot., 26: 731-735.
13. Nunn A. D., 1972, Techniques for the preparation of thick and thin arsenic targets suitable for cyclotron irradiation, Nuclear Instruments and Methods, 99: 251-254.
14. Paterson A. H. G., Mc Cready V. R., Clinical and experimental studies of Selenium-75-labeled compounds, Int. Atomic Energy Agency , Vienna , 1976, 63-67.
15. Pleneaux A., Guillaume M., 1990, Chemical processing for production of no carrier added selenium, Appl. Radiat. Isot., 9: 829-838.
16. Qaim S. M., Blessing G., 1995, Production of longer-lived positron emitters ^{73}Se , $^{82}\text{Rb}^m$ and ^{124}I In: Cornell-John C., Cyclotrons and their applications , World Scientific, New Jersey, pp. 541-544.
17. Qvist N., 1995, Motor activity of gallbladder and gastrointestinal tract as determinants of enterohepatic circulation : A scintigraphic and manometric study, Thesis (M.D.) Laegeforeningeng Forlag , Denmark , 127.
18. Sadek Samy, Basmadjian G., Patel A., 1988, Synthesis and biodistribution of [^{125}I] Iodo - and [^{75}Se] Seleno - Ergoline derivatives, Appl. Radiat. Isot., 5:391 -397.
19. Weeks K. J., Schulz R. J., 1986, Selenium-75: A potent source for use in high activity brachytherapy irradiators, Med. Phys., 13(5): 728-731.

سیکلوترون در انجام این تحقیق همکاری غودنده، تشكرو و
قدردانی می شود.

References

1. Agnew J. E., Maze M., Mitchel C. J., 1976, Pancreatic scanning, Brit. J. Radiol., 49, 979-995.
2. Amersham International PLC, Bucks, England, 1990, 4.55- 4.59.
3. Blessing G., Qaim S. M., 1982, Production of ^{75}Br and ^{77}Br via the $^{75}\text{As}(^3\text{He}, 3n)$ ^{75}Br and $^{75}\text{As}(\alpha, 2n)$ ^{77}Br reactions using Cu₃As-alloy as a high-current target material, Int. J. Appl. Radiat. Isot., 33 , 333-339.
4. Coleman R. V., Solid state physics, Academic Press, New York, 1974 , 648.
5. Ferraris R., Jazrawi R., Bridges C., Northfield T. C., 1986, Use of a gamma-labeled bile acid ($^{75}\text{SeHCAT}$) as a test of ileal function. Methods of improving accuracy, Gastroenterology ,GASTA , p.V.p.
6. Goriya Y., Hoshi M., Etani M., Kimura K., Shichiri M., Shigeta Y., 1974, Dynamic study of exocrine function of the pancreas in diabetes mellitus with scintigraphy using ^{75}Se -Selenomethionine, J. Nucl. Med., 4: 270-274.
7. Guillame M. A., Christiaens L., 1985, Fast simplified methods for ^{75}Se production and chemical synthesis of L- ^{75}Se -Selenomethionine, Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol. XVIII, Nos.1-2., 177.
8. Hara T., Tilbury R. S., Freed B. R., Woodard H. Q., Laughlin J. S., 1973, Production of ^{75}Se in cyclotron and its uptake in tumors of mice, Appl. Radiat. Isot., 24 , 377-384.
9. Hawkins L. A., et al., 1980, Selenium-75 selenomethyl cholesterol : A new agent for quantitative functional scintigraphy of the adrenals: Physical aspects, Brit. J. Radiol., 53: